

Artigo de Investigação Científica

**Incidência de episódios de hipoglicemia nos doentes internados
no Serviço de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar do Porto
– Hospital de Santo António (CHP-HSA) submetidos a terapia
insulínica**

- Mestrado Integrado em Medicina -

Ano letivo 2013/2014

Nuno Miguel Morais de Babo

Dissertação de Mestrado apresentada ao Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar em Medicina

Porto, Junho 2014

Artigo de Investigação Científica

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de Ciências

Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228,

4050-313 PORTO, PORTUGAL

Incidência de episódios de hipoglicemia nos doentes internados no Serviço de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António (CHP-HSA) submetidos a terapia insulínica

- Mestrado Integrado em Medicina -

Ano letivo 2013/2014

Nuno Miguel Morais de Babo

Aluno n.º 200601910

Email: babo.nuno@gmail.com

Orientador: Dr. Aníbal Defensor Moura Sousa Marinho

Médico, Diretor do Serviço de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar do Porto
e Professor Auxiliar Convidado do ICBAS/UP

Porto, Junho 2014

RESUMO

Introdução – O doente crítico apresenta grande variabilidade glicémica. Classicamente a hiperglicemia tem-se associado a efeitos adversos nestes doentes. Recentemente também a hipoglicemia surge como fator independente de mortalidade. Este trabalho pretende avaliar o controlo glicémico em doentes críticos e a real incidência de hipoglicemias.

Métodos – Estudo prospectivo e observacional, desenvolvido no Serviço de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar do Porto, numa amostra de 106 doentes críticos submetidos a insulino-terapia. Recolhidos dados demográficos, avaliações glicémicas diárias e tipo de protocolo insulínico utilizado. Calcularam-se valores de glicemia máxima, mínima, média, mediana, desvio padrão, delta da glicemia, dose de insulina administrada e tipo de nutrição instituída, para os 5 primeiros dias de internamento.

Resultados e Discussão - A glicemia média global no estudo foi de 168,18 +/- 46,93 mg/dl, sendo de 182,65 +/- 46,91 mg/dl para doentes diabéticos e de 161,18 +/- 46,93 mg/dl para não diabéticos ($p < 0,01$). O Protocolo Diabético evidencia maior incidência de doentes com hipoglicemia (15,66%) e o Protocolo Intensivo maior percentagem de glicemias no intervalo atualmente recomendado (36,04%), mas maior variabilidade glicémica ao longo dos dias do estudo. A incidência de doentes com hipoglicemias graves na amostra total do estudo foi 6,60%, semelhante à verificada nos dois maiores estudos realizados até agora - Leuven Surgical Trial (5,1%) e NICE-SUGAR (6,8%). A mortalidade hospitalar entre aqueles que tiveram pelo menos um episódio de hipoglicemia foi de 29,41% e de 19,10% entre os que não tiveram ($p = 0,16$).

Conclusão – Este estudo vai de encontro aos estudos realizados nas últimas décadas, ao mostrar a dificuldade em manter os valores glicémicos do doente crítico nos

patamares estabelecidos como ideais (atualmente 140-180 mg/dl). Nenhum dos protocolos avaliados mostrou ser ideal, verificando-se uma incidência significativa de hipoglicemias, com impacto prognóstico. Os novos métodos de determinação de glicemia podem gerar um acréscimo de qualidade aos protocolos instituídos.

Palavras-chave: Hipoglicemia; Doente Crítico; Protocolo Insulínico

ABSTRACT

Introduction – The critically ill patient presents large glycemic variability. Classically hyperglycemia has been associated with adverse effects in these patients. Hypoglycemia also recently emerged as an independent factor for mortality. This study aims to assess glycemic control in critically ill patients and the actual incidence of hypoglycemia.

Methods – A prospective observational study conducted at the Service of Intensive Care – Porto Hospital Center, with 106 critically ill patients undergoing insulin therapy. Collected demographic data, daily glycemic ratings and type of insulin protocol used. Were calculated values of maximum, minimum, average, median, standard deviation, delta blood glucose, insulin dose administered and type of nutrition established, for the first 5 days of hospitalization.

Results and Discussion - The overall mean blood glucose in the study was 168.18 +/- 46.93 mg/dl and from 182.65 +/- 46.91 mg/dl for diabetic patients and 161.18 +/- 46.93 mg/dl for non-diabetic subjects ($p < 0.01$). Diabetic Protocol shows a higher incidence of patients with hypoglycemia (15.66%) and the Intensive Protocol higher percentage (36.04%) of glucose in the currently recommended interval, but higher glycemic variability over the study days. The incidence of patients with severe hypoglycemia in total study sample was 6.60%, similar to that found in the two largest studies conducted to date - Leuven Surgical Trial (5.1%) and NICE-SUGAR (6.8%). The mortality rate among those who had at least one episode of hypoglycemia was 29.41% and 19.10% among those who had not ($p=0,16$).

Conclusion - This study is in agreement with the studies previously conducted, showing the difficulty in maintaining blood glucose values in critically ill levels established as ideal (currently 140-180 mg/dl). None of the evaluated protocols proved to be ideal, verifying a

significant incidence of hypoglycemia with prognostic impact. New methods for determining blood glucose can lead to an increase of quality to established protocols.

Key Words: Hypoglycemia; Critical ill patient; Insulinic Protocol

INTRODUÇÃO

O doente crítico apresenta com frequência uma grande variabilidade dos níveis de glicemia, frequentemente com tendência para a hiperglicemia¹. A hiperglicemia de stress era considerada, no passado, como uma resposta adaptativa essencial para a sobrevivência do doente, e só era valorizada e controlada quando o seu valor ultrapassava os 200 mg/dl.

Nos finais da década de 90 começaram a aparecer artigos científicos^{2, 3, 4} a alertar para a associação entre o aparecimento de hiperglicemia nos primeiros dias de internamento e um aumento da mortalidade e morbilidade desses doentes. Mas foi em 2001, após a publicação do estudo de Leuven, que a maioria dos intensivistas foi alertada para as reais implicações prognósticas das hiperglicemias nos doentes críticos. Este estudo realizado por Van den Berghe e colaboradores, consistiu num ensaio de controlo randomizado, monocêntrico, em que estiveram envolvidos 1548 doentes admitidos numa unidade de cuidados intensivos cirúrgica, onde se observaram taxas de mortalidade e morbilidade significativamente inferiores no grupo submetido a terapia insulínica intensiva (80-110 mg/dl)⁵. Este efeito benéfico foi ainda mais pronunciado nos doentes que permaneceram nos cuidados intensivos por um período superior a 5 dias. Verificou-se também um aumento de episódios de hipoglicemia grave (<40mg/dl), sem evidência de deterioração neurológica ou agravamento prognóstico⁵. Neste contexto o *American College of Endocrinology* (ACE) e a *American Diabetes Association* (ADA) estabeleceram, em 2004, uma declaração de consenso em que preconizavam a implementação de um protocolo rigoroso de glicemia a todos os doentes do foro de cuidados intensivos⁶. À data, a *Surviving Sepsis Campaign* recomendava que o controlo glicémico do doente crítico deveria manter uma glicemia inferior a 150 mg/dl⁷.

Após estes estudos iniciais que mostravam um efeito benéfico de um controlo glicémico mais ou menos rigoroso, e após a publicação destas *guidelines*/conferências de

consenso, começam a surgir estudos que colocavam em causa o controlo rigoroso das glicemias nomeadamente para valores tão estritos como inicialmente sugeridos por Van den Berghe (<110 mg/dl). O estudo VISEP foi precocemente interrompido pela elevada incidência de hipoglicemias com implicações prognósticas⁸. O estudo GLUCONTROL também foi interrompido precocemente por incapacidade de controlo glicémico associado a efeitos hipoglicemiantes prejudiciais⁹. Por último o estudo NICE SUGAR, que envolveu 6104 doentes, de 41 centros de diversos países, observou um aumento significativo de 2,6% de mortalidade no grupo submetido a insulino terapia intensiva¹⁰. Perante estas novas evidências em 2009, a *Surviving Sepsis Campaign* alterou as recomendações para o controlo glicémico no doente crítico, devendo iniciar-se a terapia insulínica quando se verificar duas medições sucessivas acima de 180 mg/dl, visando valores glicémicos compreendidos no intervalo entre 140 e 180 mg/dl¹¹.

Após a publicação destas *guidelines* persistem dúvidas sobre a sua real implementação na atualidade em todas as unidades de cuidados intensivos, tanto mais que a maioria das unidades já tinham protocolos implementados, com uma curva de aprendizagem estabelecida de vários anos (um fator a ter sempre em consideração e que não terá sido valorizado nos diferentes estudos).

Este trabalho procurou avaliar qual o controlo glicémico obtido nos doentes internados no Serviço de Cuidados Intensivos (SCI) do Centro Hospitalar do Porto e determinar qual a incidência de episódios de hipoglicemia observados.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo e consentimento informado

Estudo prospectivo, observacional e institucional com recolha de dados clínicos e analíticos através de consulta de Processo Clínico Eletrónico. Não houve contacto direto com os doentes, na forma de entrevista ou de aplicação de questionário, tendo sido garantida a proteção da identidade dos participantes e a confidencialidade dos dados recolhidos. Pelo que foi dispensado de consentimento informado.

População do estudo

Foram estudados os doentes internados no Serviço de Cuidados Intensivos (SCI) do Centro Hospitalar do Porto (CHP) submetidos a terapêutica insulínica, entre Fevereiro e Abril de 2014, num total de 106 doentes. Procedeu-se à colheita de dados demográficos, clínicos, analíticos e ao registo das glicemias e terapêutica insulínica dos doentes.

Procedimentos do estudo

Foram selecionados todos os doentes internados há mais de 24 horas, tendo sido avaliados os 5 primeiros dias de internamento. Como critérios de exclusão foram definidos: idade inferior a 18 anos, admissão por coma hiperosmolar ou cetoacidose diabética, hipoglicemia prévia com dano neurológico irreversível e doente com risco elevado de apresentar hipoglicemia (ex. Insulinoma). Foram recolhidos os seguintes dados: idade, sexo, peso, altura, tempo de internamento no SCI e hospitalar, Diagnóstico por Grupos (Cirurgia Programada, Cirurgia Urgente, Politrauma, Neurocirúrgico, Transplante ou Médico), SAPS II, diagnóstico prévio de diabetes, uso de corticoterapia prévia, intervalo entre admissão e primeira avaliação. Foram recolhidos ainda: o número de avaliações diárias e o tipo de protocolo insulínico em uso no SCI a que o doente foi submetido (Diabético, Não Diabético ou Intensivo). Calcularam-se os valores da glicemia máxima, mínima, média, mediana, desvio padrão, delta da glicemia, dose de insulina

diária administrada, e tipo de nutrição utilizada (Entérica, Entérica Artificial, Parentérica ou Ausente) nos 5 primeiros dias de internamento.

No SCI são aplicados 3 protocolos insulínicos. No Protocolo Não Diabético (PND) e no Diabético (PD) inicia-se administração subcutânea de insulina quando valor de glicemia é superior a 160 mg/dl, e a quantidade de insulina varia em função do valor glicémico, determinado a cada 4 horas. No Protocolo Intensivo (PI) a administração insulínica faz-se por via intravenosa contínua, iniciando-se para valores acima de 140 mg/dl, e ajustando-se de acordo com o valor glicémico horário (ver ANEXO I). A implementação de qualquer um destes protocolos está dependente do médico que se encontra de serviço no SCI.

A análise estatística dos dados recolhidos foi realizada utilizando o programa Microsoft Excel 2010®, recorrendo-se ao teste do *t* de Student e teste do qui quadrado.

RESULTADOS

Foram avaliados 106 doentes internados no SCI – CHP, sendo na sua maioria do sexo masculino (62,26%) e com uma idade média global de 62,53 anos. Do total da amostra 32,08 % (n=34 doentes) eram diabéticos. O valor médio de SAPS II foi de 42,13 a que corresponde uma probabilidade de mortalidade prevista de 28,50% (ver Tabela I).

No que concerne ao tipo de admissão, na sua maioria eram doente de foro médico (50 doentes - 47,13%), verificando-se uma mortalidade de 11,32% no SCI e uma mortalidade hospitalar de 20,75%.

Foram efetuadas um total de 2606 avaliações de glicemia no decorrer do estudo, verificando-se uma incidência de 1,30% de episódios de hipoglicemias moderadas (glicemia menor que 70 mg/dl) e de 0,35% de hipoglicemias graves (glicemia menor que 40 mg/dl).

Em média foram efetuadas 6,16 medições de glicemia por doente e por dia (Ver evolução ao longo dos 5 dias na Figura 1).

Tabela I – Dados Demográficos	
Dados Demográficos	Valores
Total Doentes	106
Sexo Masculino	66 (62,26%)
Sexo Feminino	40 (37,74%)
Doentes Diabéticos	34 (32,08%)
Doentes Não Diabéticos	72 (67,92%)
Idade Média (anos)	62,53 +/- 15,61 (63)
Tipo de Admissão	
Neurocirúrgico	8 (7,55%)
Cirurgia Urgente	25 (23,58%)
Cirurgia Programada	20 (18,87%)
Trauma	3 (2,83%)
Médico	50 (47,17%)
SAPS II	42,13 +/- 16,46 (41)
Mortalidade SCI	11,32%
Mortalidade Hospitalar	20,75%

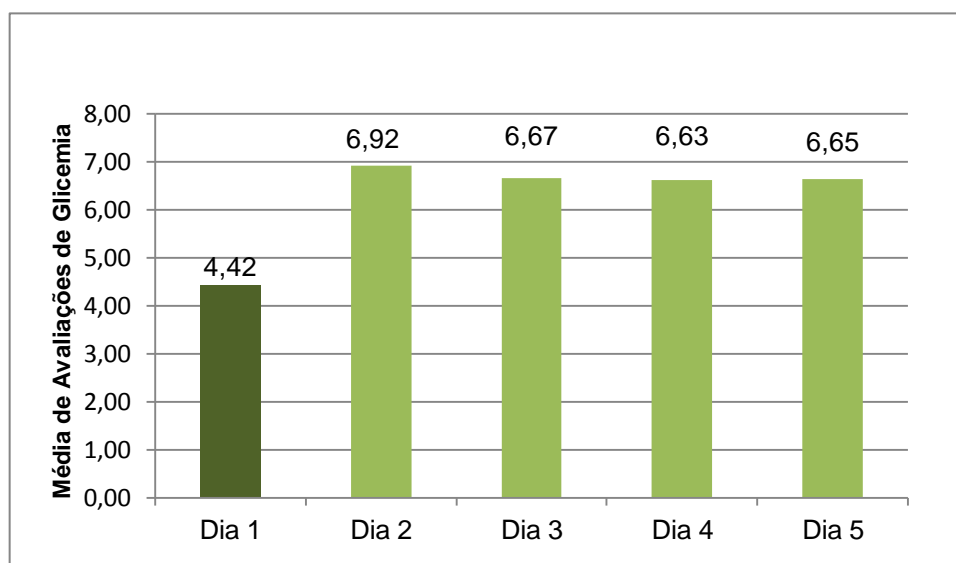


Figura 1 – Número médio de avaliações glicémicas por doente por dia

Avaliação das Glicemias Médias

A glicemia média global dos 5 dias avaliados no estudo foi de 168,18 +/- 46,93 mg/dl, sendo de 182,65 +/- 46,91 mg/dl para os doentes diabéticos e de 161,18 +/- 46,93 mg/dl para os doentes não diabéticos, com $p < 0,01$. A glicemia média nos doentes falecidos no SCI foi de 164,09 +/- 47,68 mg/dl e de 168,73 +/- 46,93 mg/dl nos não falecidos ($p=0,54$). A glicemia média nos doentes falecidos no hospital foi de 163,04 +/- 46,83 mg/dl e de 169,63 +/- 47,32 mg/dl nos não falecidos ($p=0,20$).

Quando se avaliou a evolução das glicemias médias ao longo do internamento, verificou-se que estas se encontravam sempre mais elevadas na população diabética comparativamente à amostra total, e à população não diabética. A tendência na população não diabética e na população geral é de diminuição da glicemia nos primeiros dias, seguidos de uma estabilização, ao contrário, na população diabética verificou-se uma grande variabilidade dos valores ao longo dos 5 dias do estudo (ver Tabela II).

Tabela II – Evolução da Glicemia Média durante os 5 dias (mg/dl)					
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5
Glicemia Média Todos Doentes	178,04 +/- 54,96	165,14 +/- 41,86	162,3 +/- 45,47	167,11 +/- 45,02	165,91 +/- 42,47
Glicemia Média Diabéticos	195,04 +/- 54,12	176,47 +/- 42,03	174,44 +/- 46,06	187,39 +/- 45,54	178,07 +/- 42,39
Glicemia Média Não Diabéticos	170,02 +/- 54,96	159,79 +/- 41,87	156,53 +/- 45,47	156,51 +/- 45,02	159,84 +/- 42,47

Quando se comparam os protocolos insulínicos ao longo do período do estudo, constata-se um valor de glicemia média sempre substancialmente mais elevado no PD, com valores médios acima de 180 mg/dl na quase totalidade dos dias do estudo. No PND verifica-se uma estabilidade glicémica bastante maior, com valores variando entre os 161,67 +/- 55,04 mg/dl no primeiro dia e os 154,76 +/- 42,22 mg/dl do segundo dia. No PI, apesar de no primeiro dia apresentar uma glicemia média elevada (210,54 +/- 54,96 mg/dl), verificou-se uma descida acentuada nas primeiras 24 horas, com os valores a estabilizarem abaixo dos 180 mg/dl, variando entre os 176,30 +/- 41,71 mg/dl do segundo dia e os 159,83 +/- 45,19 mg/dl do quarto dia de internamento (ver Tabela III e Figura 2). Comparando glicemias médias globais entre os diferentes protocolos verificou-se que a glicemia média do PD (190,76 +/- 52,20 mg/dl) foi superior à do PI (175,12 +/- 47,03 mg/dl) com $p=0,052$. A glicemia média global do PD foi superior à do PND (158,12 +/- 39,65 mg/dl), com significado estatístico ($p<0,01$). A diferença das glicemias médias globais entre PND e PI é estatisticamente significativa ($p=0,003$).

Tabela III- Glicemia Média por Protocolo (mg/dl)

Protocolo	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5
DIABÉTICO	201,4 +/- 54,31	182,86 +/- 42,62	179,87 +/- 46,64	195,17 +/- 46,07	192,05 +/- 42,46
NÃO DIABÉTICO	161,67 +/- 55,04	154,76 +/- 42,22	156,07 +/- 45,95	158,65 +/- 45,71	160,13 +/- 43,22
INTENSIVO	210,54 +/- 54,96	176,3 +/- 41,71	166,06 +/- 46,08	159,83 +/- 45,19	163,93 +/- 42,05

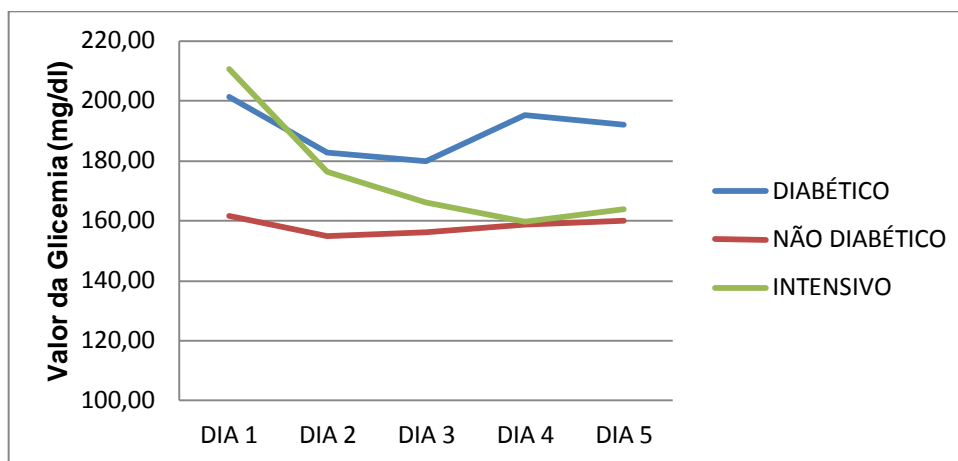


Figura 2 – Variação da glicemia média por protocolo

Avaliação da Variabilidade Glicémica

Para a avaliação da variabilidade glicémica utilizou-se o delta da glicemia máxima e mínima (diferença entre valor da glicemia máxima e mínima diária de cada doente). O Delta médio para a amostra total foi de 82,51 +/- 65,03 mg/dl. Nos doentes diabéticos foi de 99,72 +/- 65,44mg/dl e de 74,18 +/- 65,02mg/dl nos não diabéticos ($p < 0,01$). O Delta médio nos doentes falecidos no SCI foi de 88,80 +/- 65,80 mg/dl e de 81,43 +/- 65,44 mg/dl nos não falecidos ($p = 0,49$). Nos doentes falecidos no Hospital o Delta médio foi de 88,13 +/- 65,77 mg/dl e nos não falecidos de 80,93 +/- 65,44 mg/dl ($p = 0,35$).

Quando comparada a variabilidade glicémica entre os diferentes protocolos insulínicos ao longo dos 5 dias constatou-se que é nos doentes submetidos ao PI que se verifica uma maior variabilidade (ver Tabela IV e Figura 3).

Quando comparada a variabilidade global entre os diferentes protocolos verificamos que a variabilidade média global do PD (103,45 +/- 71,06 mg/dl) foi inferior à do PI (113,50 +/- 67,76 mg/dl) com $p=0,343$. A variabilidade média global do PD foi superior à do PND (64,41 +/- 55,14 mg/dl) com $p<0,01$. A variabilidade média global no PI foi superior à verificada no PND, com significado estatístico ($p < 0,01$)

Tabela IV - Variabilidade Glicémica por Protocolo nos 5 dias – Delta Glicemia Máxima-Mínima (mg/dl)					
Tipo de Protocolo	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5
DIABÉTICO	96,54 +/- 66,73	107,35 +/- 65,04	92,56 +/- 57,57	128,73 +/- 75,48	88,75 +/- 65,35
NÃO DIABÉTICO	56,79 +/- 66,95	68,97 +/- 64,87	66,36 +/- 57,11	64,64 +/- 74,27	67,87 +/- 65,69
INTENSIVO	119,63 +/- 67,81	118,76 +/- 65,11	105,33 +/- 56,99	106,94 +/- 74,41	115 +/- 64,81

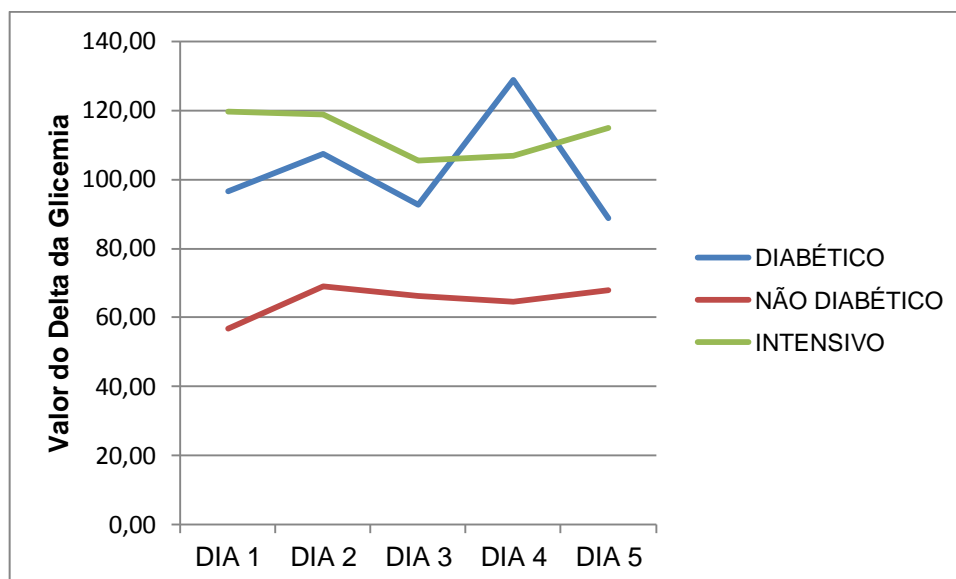


Figura 3 – Variabilidade Glicémica por Protocolo (mg/dl)

Verificou-se que não existe ao longo dos 5 dias uma tendência clara de diminuição da variabilidade na amostra total do estudo, nas populações diabética e não diabética quando avaliadas separadamente e em nenhum dos protocolos em uso no SCI (ver Tabela V e Figura 4).

Tabela V - Variabilidade Glicémica Diabéticos Versus Não Diabéticos (mg/dl)					
Delta da Glicemia	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia5
Δ Glicemia Máx-Mín Todos Doentes	74,92 +/- 66,99	87,95 +/- 64,80	78,81 +/- 56,49	89,09 +/- 73,26	84,06 +/- 64,57
Δ Glicemia Máx-Mín Diabéticos	85,29 +/- 67,28	95,35 +/- 64,34	92,03 +/- 57,13	125,65 +/-74,09	114,44 +/- 65,48
Δ Glicemia Máx-Mín Não diabéticos	70,54 +/- 66,99	84,45 +/- 64,80	72,52 +/- 56,49	69,98 +/- 73,26	68,86 +/- 64,57

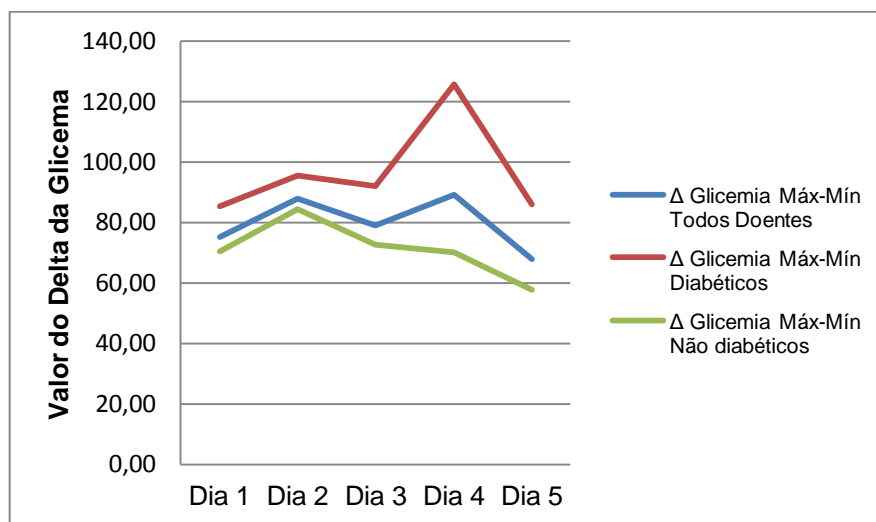


Figura 4 – Variabilidade Glicémica nos 5 dias (mg/dl)

Avaliação das medições acima 180mg/dl e entre 140-180 mg/dl (novas metas estabelecidas pela ADA)

Quando avaliada a incidência de medições acima de 180 mg/dl verificou-se no total da amostra uma média global nos 5 dias de 33,15%. É possível ver a evolução ao longo dos 5 dias na Figura 5. Verificou-se uma incidência global maior em diabéticos (43,45%) comparativamente a não diabéticos (27,85%) com $p < 0,01$ (ver Figura 6).

Relativamente à incidência de avaliações glicémicas situadas entre os 140 e 180 mg/dl, verificou-se uma média global para a totalidade da amostra de 33,46%. A incidência global entre diabéticos foi de 26,86% e de 36,86% entre não diabéticos ($p < 0,01$).

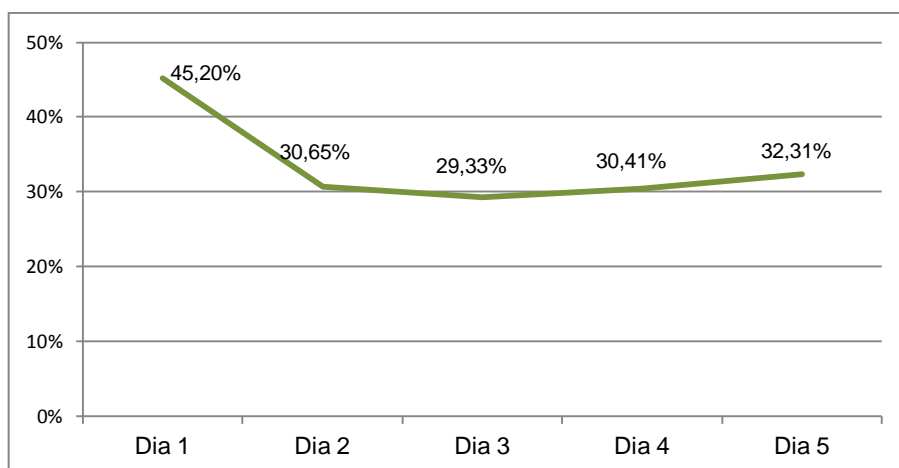


Figura 5 – Incidência de avaliações acima de 180 mg/dl

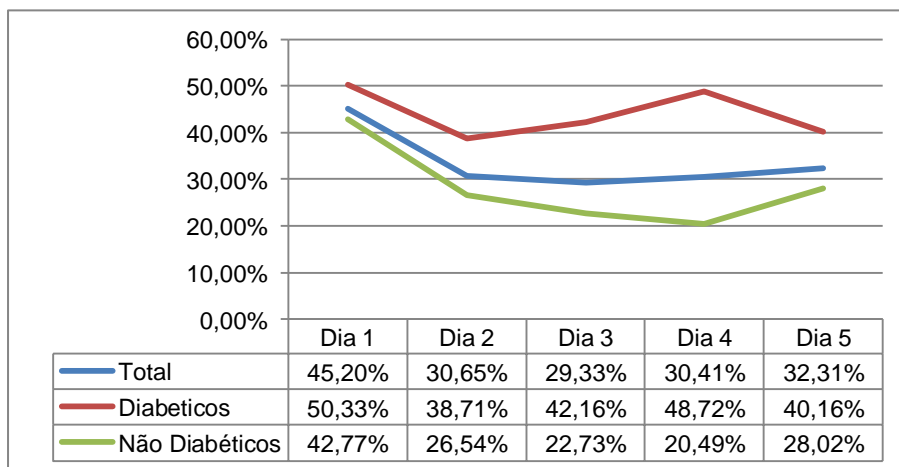


Figura 6 – Incidência de medições glicémicas acima de 180 mg/dl

Quando se comparou a incidência de valores acima de 180 mg/dl entre os três protocolos em uso no SCI, verificou-se uma incidência global de 49,89% nos doentes submetidos ao PD, de 34,33% no PI e 26,07% no PND com $p<0,01$. De realçar que é no PI que se verifica uma descida mais acentuada das avaliações acima de 180 mg/dl ao longo dos 5 dias. No que se refere às avaliações entre 140 e 180 mg/dl por protocolo utilizado, verificou-se que no decorrer dos 5 dias a incidência global no PD foi de 21,29%, de 35,98% no PND e de 36,04% no PI com $p<0,01$. A evolução ao longo dos 5 dias está representada na Figura 7.

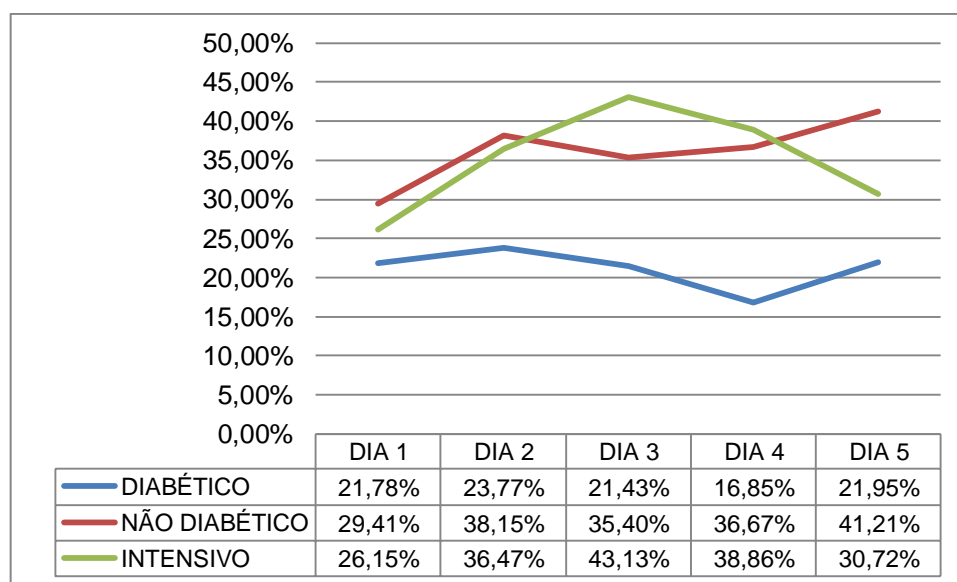


Figura 7 – Incidência avaliações entre 140-180 mg/dl por Protocolo

Diferença nos valores glicémicos

Na incidência comparativa de episódios de hipoglicemia moderada entre diabéticos e não diabéticos verificou-se um valor percentual superior entre diabéticos (2,14%) comparativamente a não diabéticos (0,87%) com $p<0,01$. Quanto a episódios de hipoglicemia grave a tendência mantém-se com 0,45% entre diabéticos e 0,29% nos não diabéticos, com $p=0,51$ (ver tabela VI)

No total contabilizaram-se 17 doentes (16,04%) com pelo menos um episódio de hipoglicemia, sendo que 7 doentes (6,60%) apresentaram hipoglicemia grave. Verificou-se uma percentagem maior de doentes com hipoglicemia moderada na população diabética (17,65%) comparativamente com a não diabética (15,28%) com $p=0,76$. O mesmo não se verificou relativamente às hipoglicemias graves com 6,94% entre os não diabéticos versus 5,88% entre os diabéticos com $p=0,84$.

A Incidência de episódios de hipoglicemias nos diferentes protocolos de terapia insulínica em uso no SCl está detalhada na Tabela VII. Os episódios de hipoglicemias graves são mais incidentes no PD (0,89%) comparativamente ao PND (0,25%) e PI (0,21%) com $p=0,097$. No que concerne aos episódios de hipoglicemia moderada são mais incidentes no PD (2,88%) comparativamente ao PND (0,98%) e PI (0,96%) com $p<0,01$.

Tabela VI – Incidência de Episódios de Hipoglicemia entre Diabéticos e Não Diabéticos

Diabéticos	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Total
Nº Monitorizações	151	248	204	156	127	886
Nº Episódios hipoglicemia Moderada	2	5	5	3	4	19
% Episódios hipoglicemia Moderada	1,32%	2,02%	2,45%	1,92%	3,15%	2,14%
Nº Episódios hipoglicemia Grave	0	4	0	0	0	4
% Episódios hipoglicemia Grave	0,00%	1,61%	0,00%	0,00%	0,00%	0,45%
Número total de doentes	34	34	29	23	18	
Não Diabéticos	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Total
Nº Monitorizações	318	486	396	288	232	1720
Nº Episódios hipoglicemia Moderada	6	5	2	1	1	15
% Episódios hipoglicemia Moderada	1,89%	1,03%	0,51%	0,35%	0,43%	0,87%
Nº Episódios hipoglicemia Grave	3	1	1	0	0	5
% Episódios hipoglicemia Grave	0,94%	0,21%	0,25%	0	0	0,29%
Número total de doentes	72	72	61	44	36	

Tabela VII – Incidência de Episódios de Hipoglicemia por Protocolo Insulínico

% Hipoglicemias Moderadas (Glicemia <70 mg/dl)						
Protocolo	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5	Total
DIABÉTICO	1,98%	4,10%	4,08%	2,25%	0,00%	2,88%
NÃO DIABÉTICO	1,26%	0,58%	0,69%	1,11%	1,82%	0,98%
INTENSIVO	2,31%	1,13%	0,47%	0,00%	1,31%	0,96%
% Hipoglicemias Graves (Glicemia < 40 mg/dl)						
Protocolo	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5	Total
DIABÉTICO	0,00%	2,46%	1,02%	0,00%	0,00%	0,89%
NÃO DIABÉTICO	0,84%	0,29%	0,00%	0,00%	0,00%	0,25%
INTENSIVO	0,77%	0,38%	0,00%	0,00%	0,00%	0,21%

Avaliando a incidência de doentes com hipoglicemia graves por protocolo verificou-se que no PD a incidência foi de 4,82%, no PI de 2,22% e no PND de 1,20%, com $p=0,14$.

Avaliando a incidência de doentes com hipoglicemia moderadas por protocolo verificou-se que no PD a incidência foi de 15,66%, no PI de 10,00% e no PND de 4,80%, com $p<0,01$ (ver Tabela VIII).

Tabela VIII – Incidência de doentes com hipoglicemias por Protocolo Insulínico

Protocolo	Hipoglicemia	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5	Total de Doentes
DIABÉTICO	<40 mg/dl	0,00%	15,00%	6,25%	0,00%	0,00%	4,82%
	<70 mg/dl	8,33%	25,00%	25,00%	13,33%	0,00%	15,66%
NÃO DIABÉTICO	<40 mg/dl	3,03%	1,64%	0,00%	0,00%	0,00%	1,20%
	<70 mg/dl	4,55%	3,28%	3,57%	5,56%	9,68%	4,80%
INTENSIVO	<40 mg/dl	6,25%	4,00%	0,00%	0,00%	0,00%	2,22%
	<70 mg/dl	18,75%	12,00%	5,56%	0,00%	13,33%	10,00%

DISCUSSÃO

O doente crítico tem particularidades que o diferencia do doente diabético em ambulatório. Enquanto num doente diabético em ambulatório um episódio de hipoglicemia é rapidamente identificado e corrigido, no doente crítico, nomeadamente nos primeiros dias de internamento, devido ao facto de se encontrar sedado, este diagnóstico pode ser identificado apenas horas após o seu início, potenciando hipoglicemias mais severas. Por outro lado, estes doentes encontram-se muitas vezes em estados pró inflamatórios, com dificuldade de fornecimento de oxigénio aos tecidos e aporte energético insuficiente, o que leva a que o efeito nefasto de uma hipoglicemia grave seja em muito potenciado neste grupo de doentes de risco. Com o uso de um protocolo de tratamento insulínico intensivo, nomeadamente com o inicialmente defendido por Van den Berghe, que visava valores de glicemia compreendidos entre 80-110 mg/dl⁵, verificou-se um risco significativamente acrescido de hipoglicemias, o que conduziu a um aumento da preocupação com a segurança deste tipo de abordagem.

Há fatores que predispõe à hipoglicemia, tais como administração de insulina, sépsis, diabetes, administração de drogas inotrópicas¹², ventilação mecânica e insuficiência renal¹³. Em contraste com doentes com diabetes, a hipoglicemia é incomum em indivíduos que não tem diabetes¹³. Isto vem de encontro aos dados obtidos no estudo onde a incidência de episódios de hipoglicemia se manifestou aumentada na população diabética (2,14%) comparativamente à não diabética (0,87%) com $p < 0,01$. Analisando a incidência de doentes com hipoglicemias graves na amostra total do estudo e, comparando com as verificadas nos dois maiores estudos realizados até agora, Leuven Surgical Trial (5,1% grupo de Terapia Insulínica Intensiva (TII) e 0,8% no grupo de Controlo Glicémico Convencional (CGC))⁵ e NICE-SUGAR (6,8% no TII e 0,5% no CGC)¹⁰, verificamos valores aproximados (6,60%).

Num estudo retrospectivo observacional recente que avaliou a relação entre episódios de hipoglicemia moderada (< 81 mg/dl) e hipoglicemia grave (< 40 mg/dl) e mortalidade, dos

4946 doentes em estudo, 22,4% teve pelo menos um episódio de hipoglicemia e, nesses a mortalidade hospitalar foi de 36,6%, comparada com 19,7% naqueles em que não ocorreram hipoglicemias¹⁴. No estudo agora em discussão, mesmo tendo em conta a limitação do número de doentes envolvidos, verificamos que a mortalidade hospitalar entre aqueles que tiveram pelo menos um episódio de hipoglicemia moderada foi de 29,41%, comparativamente aqueles que não tiveram em que foi de 19,10% ($p=0,16$). Verificamos também que quando o episódio de hipoglicemia era grave a mortalidade hospitalar era de 42,86%, comparativamente aos 19,19% entre aqueles em que não ocorreu ($p=0,14$).

A hipoglicemia grave conduz a neuroglicopenia e consequente morte neuronal. Sabe-se hoje que a morte neuronal não se deve diretamente ao défice energético, mas deriva de uma cascata de reações despoletadas pela hipoglicemia, em particular ao influxo de zinco e glutamato que ativam os recetores pós sinápticos do glutamato. Isto conduz à produção de espécies reativas de oxigénio, modificação de DNA e alteração na permeabilidade membranar, resultando em apoptose neuronal¹². Suh et al identificaram que a morte neuronal raramente ocorre durante a hipoglicemia mas maioritariamente durante a reperfusão de glicose¹².

O impacto deletério da hiperglicemia de stress está associado a aumento na morbimortalidade no doente crítico¹⁵. Foi verificado um efeito gradativo, com maior mortalidade nos doentes que apresentavam maiores valores de glicose média. A mortalidade variava de 10% nos doentes com glicose média entre 80 e 99 mg/dl a 43% naqueles que apresentavam glicose média superior a 300 mg/¹⁶. A glicemia média global neste estudo foi de 168,18 mg/dl, sendo de 182,65 mg/dl entre diabéticos e de 161,18 mg/dl entre não diabéticos ($p < 0,01$).

É difícil definir um intervalo glicémico que consiga garantir a ocorrência mínima deste estado hiperglicémico e simultaneamente assegurar a maior segurança possível,

diminuindo a incidência de hipoglicemias. Estudos recentes demonstram que a manutenção da glicemia no intervalo entre 140-180 mg/dl tem a melhor relação risco benefício¹⁵. Quando efetuada a avaliação dos valores obtidos com a utilização dos protocolos aplicados no SCl, verificamos uma elevada incidência de valores acima de 180 mg/dl, principalmente em doentes diabéticos ($p<0,01$). Em contrapartida para o intervalo de glicemias entre 140-180 mg/dl verificamos uma incidência relativamente baixa, em particular também entre diabéticos (26,86%) com $p<0,01$.

Diversos estudos confirmaram que a variabilidade glicémica aguda é um fator preditivo independente de mortalidade¹². Maior variabilidade pode levar a um aumento das taxas de mortalidade, mesmo em doentes com iguais valores de glicemia média. Pode também gerar aumento de certas morbilidades, tais como infeções nosocomiais e número de dias de internamento nos cuidados intensivos¹⁵. Outra razão porque um aumento da variabilidade glicémica se associa a resultados piores em doentes críticos, é o facto de significantes hipoglicemias poderem ocorrer sem ser detetadas¹⁵. É esperado encontrar uma variabilidade glicémica elevada entre doentes com diabetes¹⁷, facto que o estudo agora desenvolvido corrobora. A variabilidade glicémica pode gerar eventos biológicos adversos e stress oxidativo em doentes com diabetes tipo 2, levando a disfunção endotelial e lesão vascular¹⁴. A variabilidade glicémica pode ser tão, ou até mais, importante que a hiperglicemia a nível biológico e clínico pelo que os protocolos glicémicos utilizados nos cuidados intensivos devem focar-se mais no controlo desta variável com alvo terapêutico¹⁵.

Na avaliação da ação de um protocolo de controlo glicémico devem-se ter em consideração dois fatores: a necessidade de uma eficácia elevada (obtenção dos valores alvo – glicemia inferior a 180 mg/dl tentando manter valores no intervalo 140-180mg/dl, e minimização da variabilidade glicémica – obtendo menor delta glicémico possível), bem como a procura de uma segurança máxima (reduzindo o número de hipoglicemias). Estes são os dois fatores que a literatura mais argumenta a favor da utilização de infusão

contínua de insulina intravenosa, em detrimento da administração subcutânea¹². Esta modalidade minimizaria as flutuações na absorção insulínica e permitiria adequar a sua atuação de forma rápida e efetiva às variações no nível glicémico¹², já que a absorção subcutânea de insulina pode ser imprevisível em doentes edemaciados ou em choque. Num estudo em doentes diabéticos, os alvos glicémicos foram atingidos apenas em 40% dos doentes submetidos a terapia insulínica subcutânea¹².

No estudo agora em discussão verificou-se que 49,89% dos doentes submetidos ao PD e 26,07% dos submetidos ao PND apresentavam valores de glicemia acima de 180 mg/dl ($p<0,01$). Quando avaliados os protocolos para a obtenção de valores entre 140-180 mg/dl, constatou-se que ambos os protocolos que utilizam administração de insulina subcutânea possuem uma percentagem menor de avaliações neste alvo glicémico comparativamente ao PI (21,29% no PD e 35,98% no PND versus 36,04% no PI – com $p<0,01$).

Verificamos de facto no estudo uma incidência menor de hipoglicemias moderadas (0,96%) e graves (0,21%) no protocolo intensivo, que utiliza insulina intravenosa contínua, comparativamente ao protocolo diabético e não diabético onde se administra insulina subcutânea. É o protocolo intensivo que apresenta uma percentagem maior de valores no intervalo glicémico desejado atualmente, contudo é também aquele que revela uma variabilidade glicémica maior. Se por um lado este protocolo revela uma segurança aumentada, o mesmo não se pode dizer na totalidade relativamente à sua eficácia.

Um problema que vem merecendo uma crescente atenção prende-se com o modo como se procede à avaliação da glicemia nos doentes críticos. Existem evidências na atualidade que as amostras obtidas por glicemia capilar apresentam valores superestimado comparativamente aos valores obtidos por amostras arteriais, tendo esta discrepância atingido uma percentagem de 30% de acordo com dados recentes¹². Para este facto contribuem a vasoconstrição periférica, o baixo fluxo sanguíneo,

nomeadamente em estado de choque, e a presença de isquemia ou edema das extremidades¹². Os valores de hematócrito alterados podem ainda agravar esta discrepância¹².

Esta abordagem foi utilizada no estudo NICE-SUGAR e detetaram-se episódios de hipoglicemia grave que não haviam sido identificados pelos medidores de glicemia capilar¹². Atualmente defende-se a monitorização contínua da glicose, baseado na evidência que este tipo de vigilância permite uma identificação precoce de flutuações rápidas de glicose, previne os extremos da variabilidade glicémica e pode ajudar a manter um nível glicémico ideal sem causar hipoglicemia, diminuindo a variabilidade na glicose sanguínea dos doentes admitidos nos cuidados intensivos¹⁸. Este método, o *Continuous Glucose Monitoring Syst* (CGMS) baseia-se num sensor instalado no tecido subcutâneo que mede o nível de glicose do fluido intersticial a cada 10 segundos e envia os resultados para um monitor, que então calcula o nível médio da glicose a cada 5 minutos¹⁹. Este sistema foi avaliado em doentes graves e verificou-se que se correlaciona adequadamente com as medidas da glicemia arterial²¹. Estudos comparativos entre a monitorização convencional e o CGMS em doentes graves identificaram uma redução de 9,9% no risco absoluto de hipoglicemia com o CGMS¹⁹. Tendo sido já referido anteriormente os perigos associados aos episódios de hipoglicemia, a redução do risco do seu aparecimento acrescenta segurança no tratamento do doente crítico.

CONCLUSÃO

O controlo glicémico deve ser um objetivo terapêutico nas unidades de cuidados intensivos. No entanto, após variados estudos controversos e díspares, não existe um patamar glicémico universalmente aceite para este grupo de doentes. Assume-se na atualidade que os objetivos pretendidos se devam situar entre os 140 e os 180 mg/dl.

Da mesma maneira não há um regime insulínico universalmente aceite para o controlo das glicemias neste grupo de doentes, embora se assuma que as perfusões contínuas de insulina intravenosas ou a aplicação subcutânea de insulina de curta duração poderão ser as preferenciais nos primeiros dias de internamento, podendo contudo ocorrer resultados distintos. Deverão ser tidos em consideração os novos métodos de determinação de glicemia que podem permitir um acréscimo de qualidade aos protocolos instituídos.

As dúvidas que ainda continuam a subsistir, apesar dos vários estudos efetuados nas últimas duas décadas, prendem-se fundamentalmente, não só com o patamar glicémico a atingir, mas também com a durabilidade que deve ter um protocolo terapêutico insulínico intensivo num doente crítico, ou a partir de que altura estará indicada a utilização de uma insulina de ação intermédia.

BIBLIOGRAFIA

1. Egi M, Finfer S, Bellomo R. Glycemic Control in the ICU. Chest 2011; 140(1):212-220.
2. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. Ann Thorac Surg 1997; 63(2):356–61.
3. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. Ann Thorac Surg 1999; 67(2):352–60.
4. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125(5):1007–21.
5. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Eng J Med 2001; 1345:1359
6. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr, Clark NG, Clement S, Cobin RH, Furnary AP, Hirsch IB, Levy P, Roberts R, Van den Berghe G, Zamudio V. American College of Endocrinology Task Force on Inpatient Diabetes Metabolic Control. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. Endocr Pract 2004; 10(1):77–82.
7. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock . Crit Care Med 2004; Vol 32, No. 3 858-873.
8. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K;

German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358(2):125–39.

9. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, Iapichino G, Leverve X, Nitenberg G, Singer P, Wernerman J, Joannidis M, Stecher A, Chioléro R. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35(10):1738–48.

10. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360(13):1283–97.

11. Dellinger RP, Levy MM, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; Vol 41, No. 3 608-609

12. Ichai C, Preiser JC. International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients. *Critical Care* 2010; 14:R166

13 – Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:501

14. Egi M, Finfer S, Bellomo R. Glycemic Control in the ICU. *Chest* 2011; 140(1):212-220

15. Hsu CW. Glycemic control in critically ill patients. *World Journal of Critical Care Medicine* 2012; 1(1):31-39

16. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; Dec;78(12):1471-8.

17. Farhy LS et al. Average Daly Risk Range as a Measure of Glycemic Risk In Association with Mortality in the Intensive Care Unit: A Retrospective Study in a Burn Intensive Care. Journal of Diabetes Science and Technology 2011; Vol. 5, Issue 5 1087:1097
18. Yatabe T et al. The evaluation of the ability of closed-loop glycemic control device to maintain the blood glucose concentration in intensive care unit patients. Crit Care Med 2011; 39:575-578
19. Viana MV et al. Avaliação e tratamento da hiperglicemia em pacientes graves. Rev Bras Ter Intensiva 2014; 26(1):71-76

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que ajudaram na construção desta dissertação, de um modo especial ao Dr. Aníbal Marinho, pela sua orientação, conhecimentos partilhados e incentivo à publicação, e à Mestre Cecília Rodrigues pelo auxílio no tratamento estatístico.

NOTA: esta dissertação foi submetida para publicação na revista da Associação Portuguesa de Nutrição Entérica e Parentérica.

ANEXO I

PROTOCOLO NÃO DIABÉTICO

< 160 mg/dl	0 UI	
160-200 mg/dl	4 UI	Insulina Actrapid
200-300 mg/dl	8 UI	Insulina Actrapid
300-400 mg/dl	12 UI	Insulina Actrapid
>400 mg/dl	Fazer pesquisa de corpos cetónicos Comunicar ao médico	

PROTOCOLO DIABÉTICO

< 160 mg/dl	0 UI	
160-200 mg/dl	5 UI	Insulina Actrapid
200-300 mg/dl	10 UI	Insulina Actrapid
300-400 mg/dl	15 UI	Insulina Actrapid
>400 mg/dl	Fazer pesquisa de corpos cetónicos Comunicar ao médico	

PROTOCOLO INTENSIVO

- Diluição de 50U de Insulina Actrapid até 50 ml de SF – 1UI/ml
- Iniciar perfusão sempre que glicemia > 140 mg/dl
- Suspende perfusão sempre que glicemia < 80mg/dl
- Perfusão de acordo com a glicemia

Glicemia	Insulina
< 80 mg/dl	<ol style="list-style-type: none">1. 1 Ampola Glicose 30%2. Suspende perfusão se em curso
80-140 mg/dl	<ol style="list-style-type: none">1. Se glicemia < à hora anterior – reduz perfusão em 0,5 ml/h2. Se glicemia > à hora anterior – manter perfusão em curso
140-200 mg/dl	<ol style="list-style-type: none">1. Se não tem insulina em curso, inicia perfusão a 0,5 ml/h2. Se tem insulina e glicemia < à hora anterior – manter perfusão em curso3. Se tem insulina e glicemia > à hora anterior – aumentar perfusão em 0,5 ml/h
> 200 mg/dl	<ol style="list-style-type: none">1. Se não tem insulina em curso, inicia perfusão a 1 ml/h2. Se tem insulina e glicemia < à hora anterior – manter perfusão em curso3. Se tem insulina e glicemia > à hora anterior – aumentarr perfusão em 1 ml/h